323

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André AUDIBERT

Né à Le Blanc (Indre), le 3 mai 1896

L'INTRADERMO-RÉACTION

A LA

TOXINE DIPHTÉRIQUE

EN PROPHYLAXIE

(RÉACTION DE SCHICK)

Président : M. NOBÉCOURT, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, GOSSET, LEJARS, HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE Henri	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES

A M. le Docteur NOBÉCOURT

Professeur agrégé de Clinique infantile à l'Hôpital
des Enfants malades
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider notre thèse.

L'INTRADERMO-RÉACTION

A LA

TOXINE DIPHTÉRIQUE

EN PROPHYLAXIE

(Réaction de Schick)

INTRODUCTION

Une méthode nouvelle doit surtout viser deux buts : être utile, être pratique. Elle peut encore intéresser, si sa découverte offre aux chercheurs un nouveau champ d'expériences permettant les plus grands espoirs.

C'est à ce triple point de vue que nous nous sommes efforcés d'envisager la Réaction de Schick.

Depuis que furent connus les travaux de différents auteurs, surtout des Américains Park et Zingher, de nombreuses études ont été entreprises dans nos hôpitaux.

Bien qu'il soit encore trop tôt pour conclure, il semble que dès maintenant certains faits demeurent acquis. Les statistiques parues jusqu'à ce jour, tant en France qu'à l'Etranger, concordent en effet dans leur ensemble.

La Réaction de Schick apparaît comme capable

de jouer un rôle dans la lutte contre la diphtérie. Mais les espoirs par trop illimités, fondés par quelques-uns, ne se sont pas réalisés. La Réaction de Schick ne saurait supplanter les méthodes actuelles de prophylaxie ; elle ne peut que leur venir en aide. Disons même que l'intradermo-réaction appartient plus à l'hygiène qu'à la clinique.

Nous avons divisé notre thèse en trois parties ;

I. — *La technique de l'intradermo-réaction* ;

II. — *Ses applications en prophylaxie* ;

III. — *Ses rapports avec l'immunité.*

c'est-à-dire sa pratique, son utilité, son rôle en biologie.

Les règles qui doivent présider à l'injection de la toxine ont été minutieusement décrites dans diverses publications. Aussi, avons-nous été sur ce point le plus bref possible.

Il en a été de même en ce qui concerne la dernière division de notre ouvrage. Nous ne nous sommespas crus autorisés à apporter des conclusions hâtives aux recherches actuelles.

Nous avons préféré considérer la réaction de Schick dans ses réalisations les plus immédiates au coursde la prophylaxie de la diphtérie, chez les porteurs de germes, en sérothérapie, dans la vaccination.

La nécessité de mettre un terme à nos études ne nous a pas permis, nous nous en excusons, d'approfondir, comme nous l'aurions voulu, ce sujet d'actua-

lité que d'autres, plus documentés, viendront compléter, sinon rénover.

Qu'on veuille bien nous permettre d'adresser ici tous nos remerciements à M. le Dr P.-L. Marie, chef du laboratoire du service de la diphtérie, à l'Hôpital des Enfants malades. Auprès de lui nous avons trouvé le plus cordial accueil et les meilleurs conseils.

LA RÉACTION DE SCHICK

QUELQUES POINTS D'HISTOIRE

Les expériences de Trousseau (1828) et Peters (1859) se badigeonnant la gorge avec de fausses membranes diphtériques, sans contracter la maladie, faisaient soupçonner l'existence, parmi les différents individus, de réceptifs et de réfractaires.

Puis d'autres expérimentateurs, Abel en 1894, Wassermann en 1895, conclurent à la présence dans le sérum de corps protecteurs, d'antitoxine.

Ces notions reçurent confirmation et furent précisées en 1904 par Marx, qui, grâce à une technique assez compliquée, réussit à déceler et à doser la présence d'antitoxine dans les humeurs. Il injectait au cobaye de la toxine en quantité juste suffisante pour produire un peu d'œdème. Sous la peau de l'animal il inoculait ensuite un mélange de la même dose de toxine et du sérum à expérimenter. Si ce sérum contenait de l'antitoxine, capable de neutraliser la toxine diphtérique, aucune réaction, aucun œdème n'apparaissait.

En 1909 Robert et Sames substituèrent à l'inoculation sous-cutanée l'injection intra-dermique.

En 1913 Michiel et Schick, de Vienne, simplifièrent encore cette épreuve et la mirent à la portée de tous. Ils supprimèrent l'animal d'épreuve et eurent l'idée d'étudier, *directement* sur l'homme, la réaction locale produite.

I. — Technique de la réaction de Schick

Elle consiste en une injection intra-dermique de 0 cmc. 2 de toxine, représentant 1/50 de la dose minima mortelle (M. L. D) pour un cobaye de 250 grammes.

La toxine à utiliser doit provenir d'une culture de bacilles diphtériques vieille de six jours. Au delà, la production d'un autolysat peut entraîner une fausse interprétation des résultats, comme nous le verrons plus loin.

Il y a deux sortes de toxine : la toxine stabilisée, la toxine fraîche.

a) *Toxine stabilisée.* — Le bouillon de culture est filtré sur bougie Berkefeld. La toxine obtenue est mise à la glacière où elle « mûrit » pendant un an au moins. A ce moment on détermine la dose minima mortelle pour un cobaye de 250 grammes.

b) *Toxine fraîche.* — La toxine fraîche est délivrée par l'Institut Pasteur.

Nous empruntons au docteur Renard sur le dosage des deux toxines les détails qui suivent :

Dosage de la toxine stabilisée

« En partant de la toxine mère conservée à la glacière plus d'un an, on fera une première solution contenant 100 M. L. D. pour 10 cmc. de sérum physiologique (cette première solution pourra elle-même se conserver à la glacière pendant deux semaines).

« Si l'on a par exemple déterminé que la M. L. D est de 0,007 de centimètre cube (7 millièmes de centimètre cube) on prendra 0,7 de centimètre cube de la toxine mère que l'on diluera dans 9 cmc. 3 de sérum physiologique. Il y aura donc bien dans 10 cmc. de cette première solution 100 M. L. D, ou dans chaque centimètre cube 10 M. L. D.

« La deuxième solution ne se prépare que le jour même de son emploi, car elle ne se conserve pas.

« Pour la faire on diluera 1 cmc. de la première solution (renfermant 10 M. L. D.) dans 99 parties de sérum physiologique, de telle sorte que chaque centimètre cube de cette deuxième solution représentera 1/10 de la M. L. D et que 0 cmc. 2 représentera cinq fois moins, c'est-à-dire 1/50, ce qui est la dose à injecter.

1 cmc. = 1/10 de M. L. D

2/10 de cmc. ou 1/5 de cmc. = 1/50 de M. L. D »

Dosage de la toxine fraîche

« Si la toxine livrée par l'Institut Pasteur a une dose minima mortelle de 1/400 (1/400 de cmc. de

cette toxine tue le cobaye de 250 gr. en 95 heures) on procède de la façon suivante :

1° On mélange une partie de toxine et neuf parties de sérum physiologique. La dixième partie de M. L. D au 1/400 de la toxine-mère donne une solution au 1/40.

M. L. D. de la dilution au 1/10 = 1/40 de cmc.

2° On part de cette première solution dont on mélange une partie avec neuf parties de sérum physiologique. On a alors :

M. L. D. de la deuxième dilution au 1/10 = 1/4.

3° On fait une troisième dilution avec une partie de la seconde et dix-neuf parties de sérum physiologique. La M. L. D. obtenue est alors de 1/0,2 de centimètre cube.

M. L. D. après la troisième dilution = 1/0,2 de cmc. et 1 cmc. = 2/10 ou 1/5.

Pour injecter 1/50 de M. L. D. (dose minima mortelle) il faudra employer la dixième partie d'un centimètre cube de cette dernière solution.

On peut encore suivre la technique de titrage indiquée par MM. les docteurs Loiseau et Dujarric de la Rivière. Cette technique est du reste sensiblement la même que la précédente.

Les Américains ont industrialisé la fabrication de la toxine stabilisée. Ils se servent de tubes capillaires contenant une dose minima mortelle de toxine stabilisée. Ils versent le contenu dans une petite fiole renfermant 10 centimètres cubes de sérum physiologique stérile. Le tout a été dosé de telle façon qu'en

injectant 2/10 de centimètres cubes de cette solution on injecte juste 1/50 de la M. L. D. Un excès de toxine dans chaque tube capillaire a pour but de remédier à toute altération possible.

L'injection

On se sert de préférence de la seringue de Record qui permet l'emploi de très petites doses de liquide, ou bien de la seringue de Pravaz munie d'un curseur. Avec un peu d'expérience on peut se servir d'une seringue ordinaire, on juge à l'œil de la quantité inoculée.

Comme aiguille, l'aiguille en platine iridée, bien qu'elle puisse se tordre, a l'avantage de pouvoir être flambée.

Le lieu d'élection pour l'injection est la face antéro-externe de l'avant-bras gauche, de préférence au niveau du tiers supérieur.

Après désinfection de la région à l'alcool, le pouce gauche tendant les tissus à trois travers de doigts au-dessous du pli du coude, on dirige l'aiguille selon le plan transversal de l'avant-bras et on l'enfonce de 1 centimètre à 1 cm. 1/2 sous la peau. Il faut s'assurer qu'elle est exactement dans le derme et non au-dessous : en abaissant un peu le corps de pompe de la seringue on voit apparaître en sombre le biseau de l'aiguille sous l'épiderme soulevé. On pousse alors le piston et, si l'injection est bien faite, on voit les mailles du derme se distendre en une boursouflure blanche de la largeur environ d'une pièce d'un franc.

La réaction locale

A partir de la douzième heure et même plus tard, le troisième jour dans un cas du docteur Marie, la peau rougit au niveau de la surface injectée. La réaction est complète au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures et maxima vers le quatrième jour.

Il y a dans la coloration de la peau toute une gamme d'intensité. Le phénomène est facile à comprendre, si l'on considère que la quantité d'antitoxine des humeurs est variable pour chaque individu.

La réaction peut être réduite à une simple macule rouge, avec ou sans induration, ou bien présenter quelques bulles d'œdème ; elle est alors à son plus haut degré et le *Schick* est dit positif.

A partir du quatrième jour la peau desquame et brunit ; plus rien ne subsiste au dixième jour.

Quand après l'injection on ne constate aucune modification des téguments *le Schick est négatif*.

Jamais la réaction ne s'accompagne de phénomènes généraux ou locaux graves. A part un léger picottement, elle est absolument indolore.

Les pseudo-réactions

La réaction de Schick n'eut aucun succès dans les pays où elle était née. On ne tarda pas à l'aban-

donner. C'est qu'en effet les résultats obtenus étaient, dans bien des cas, contradictoires.

C'est à Park et à Zingher, deux Américains, que revient le mérite d'avoir montré la cause de ces divergences, en apparence inexplicables, et de nous avoir appris à distinguer la réaction de Schick véritable, de ce qu'ils appelèrent les pseudo-réactions.

Dans une culture sur bouillon qui vieillit, bientôt apparaissent des substances albuminoïdes. Elles sont dues à la destruction des bacilles. Injectées sous la peau avec la toxine, ce sont elles qui donnent les pseudo-réactions, voilent les résultats et modifient leur interprétation.

Il s'agit là d'une manifestation d'ordre anaphylactique. Un autolysat de bacilles de Lœffler sans la toxine donne la même réaction.

Les pseudo-réactions sont visibles dès la septième heure, beaucoup plus tôt par conséquent que dans le cas du Schick positif. Elles disparaissent aussi plus précocement aux environs du troisième jour. Enfin elles sont moins nettement circonscrites, plus diffuses, foncées au centre ; à la périphérie, elles se confondent insensiblement avec la peau voisine.

Comment peut-on affirmer, en présence d'une réaction positive, qu'on se trouve en présence du Schick véritable, et non du phénomène anaphylactique ci-dessus décrit ?

La distinction est des plus faciles et le procédé très simple.

On détruit la toxine diphtérique par le chauffage

à 75 degrés pendant cinq minutes au bain-marie, les matières protéïques ne sont pas alors modifiées.

On injecte à l'avant-bras droit 0 cmc. 2 de la toxine non chauffée, à l'autre 0 cmc. 2 également, mais de la toxine chauffée.

On compare alors les résultats obtenus des deux côtés. On étudie la date d'apparition, l'aspect et l'évolution de chaque réaction. On se rappellera les caractères propres à la pseudo-réaction :

Apparition plus précoce,

Infiltration plus accusée et diffuse,

Disparition rapide sans desquamation ultérieure.

Plusieurs cas peuvent se présenter :

1° Au point d'injection de la toxine chauffée : R. S = —.

Au point d'injection de la toxine non chauffée : R. S = +.

On est en présence d'une véritable réaction positive ;

2° A chaque avant-bras même réaction +, même aspect, même évolution.

C'est une pseudo-réaction bilatérale ;

3° Les deux injections ont donné deux réactions positives, mais l'une, celle du côté droit où on a inoculé la toxine non chauffée est à son maximum, alors que l'autre a presque disparu. On peut conclure : Schick positif à droite, pseudo-réaction à gauche ;

4° Il peut y avoir à la fois réaction positive et pseudo-réaction du même côté. La distinction est alors assez délicate. On se basera sur un examen

attentif de la surface injectée où l'on trouvera associés les caractères propres à chacune des réactions.

La technique de la réaction de Schick est minutieuse.

1° Une injection de plus de 0 cmc. 2 de toxine risque de la rendre positive, alors qu'elle eût été négative ;

2° Il faut la distinguer des pseudo-réactions, ce qui est parfois difficile.

C'est en somme une méthode de laboratoire, peu pratique en clientèle.

Interprétation des résultats

Lorsque la réaction de Schick est négative, il y a dans le sérum du sujet une quantité suffisante d'antitoxine pour neutraliser la toxine injectée. On est alors en présence d'un réfractaire à la diphtérie.

Au contraire, le porteur d'une réaction de Schick positive est réceptif, c'est-à-dire que son sérum possède trop peu d'antitoxine pour empêcher la manifestation locale.

Romert et Sames ont cherché par un procédé complexe à doser l'antitoxine. Ils ont pu établir :

1° Qu'avec une R. S. +, il y avait moins de 1/30 d'unité antitoxique dans 1 centimètre cube de sérum.

2° Qu'avec une R. S. —, 1 centimètre cube de sérum équivalait à 1/30 au moins d'unité antitoxique.

On voit donc qu'on ne peut vraiment parler de dosage d'antitoxine.

Avec une richesse d'antitoxine sensiblement différente dans leur sérum, deux sujets pourront présenter chacun une réaction de même signe.

1er cas. { (a) 1er individu : 1/40 d'unité antitoxique par cm3.
(b) 2me — 1/100 — —
= RS +

2me cas. { (a) 1er individu : 1/20 d'unité antitoxique par cm3.
(b) 2me — 1/2 — —
= RS —

En pratique il importe simplement de se rappeler qu' 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube du sérum et même 1/100, d'après Behring, suffisent à assurer l'immunité.

II

L'intradermo-Réaction
Ses applications à la prophylaxie

Lorsque la technique de la réaction de Schick eut été simplifiée par Park et Zingher, les expérimentateurs français et étrangers, multipliant leurs recherches, purent énoncer plusieurs conclusions et en chercher les applications pratiques dans le domaine de la diphtérie.

Nous avons vu précédemment que tout individu à R. S. négative pouvait être rationnellement considéré comme immunisé, c'est-à-dire réfractaire à la diphté-

rie. Cette manière de voir a été vérifiée par les faits.

Bundesen fit la réaction de Schick dans une institution d'enfants où la diphtérie régnait à l'état endémique. Il pratiqua 529 réactions : 364 furent négatives. Pas un cas de diphtérie ne se déclara chez ces 364 enfants.

Elizalde rapporte que sur 38 enfants atteints de coqueluche, 23 avaient un Schick négatif et 15 un Schick positif. La diphtéric éclate : aucun des 23 ayant une R. S. négative ne fut atteint.

En revanche, tout sujet ayant une R. S. positive pourra contracter la diphtérie, mais il ne la contrac tera pas forcément. Il peut posséder dans son sérum une faible quantité d'antitoxine qui, jointe à la résistance du terrain, suffit à lutter efficacement contre le poison diphtérique.

La réaction de Schick conserve sa valeur chez les malades atteints d'affections chroniques ou aiguës, de même chez les débiles.

Ces données, en permettant de faire un choix et de reconnaître d'une part les réfractaires, d'autre part les réceptifs, pouvaient-elles venir en aide à la prophylaxie de la diphtérie et dans quelle mesure ? Ne convenait-il pas de faire bénéficier seuls, les enfants et adultes à réaction positive, de la vaccination antidiphtérique ou de l'injection préventive de sérum, et d'éviter ainsi aux autres à réaction négative, les conséquences rarement mortelles, mais désagréables sinon parfois graves, d'une deuxième injection de sérum ? C'est ce que nous allons examiner.

La réaction de Schick et le diagnostic de la diphtérie

La prophylaxie de la diphtérie, comme celle de toutes les maladies infectieuses, exige, comme base indispensable, un diagnostic précoce de l'affection.

En présence d'une angine douteuse, la réaction de Schick, si elle est positive, est-elle une preuve en faveur d'une origine diphtérique ? Si elle est négative, peut-on conclure à la bénignité ?

Nous pensons qu'il serait aussi dangereux d'attendre le résultat du Schick, que de compter sur l'examen direct au microscope des exsudats patnologiques.

Dans le premier cas il faut en effet au moins vingt-quatre heures pour qu'apparaisse la cocarde rouge, indice de la réceptivité du sujet.

MM. les Drs Lévy (P.P.) et Renard ont cherché si au point injecté on ne pourrait déceler, par un examen très précoce du produit de grattage, une formule cytologique propre à une R. S. +. Si la leucocytose leur a paru un peu spéciale, un jour après l'injection des 0cmc.2 de toxine, plus tôt, c'est-à-dire avant la douzième heure, ils n'ont rien trouvé de caractéristique.

Dans le deuxième cas, la recherche directe du bacille sur lames après coloration par le Gram, ou la méthode d'Ernst Neisser pour les granulations polaires, exposent à des erreurs. 57 à 58 examens

sur 100 sont seulement positifs, d'après Hector et Pugh.

Certains bacilles, le streptothrix et le leptothrix, qui gardent le Gram et présentent des granulations polaires, sont également cause d'erreurs que le résultat des cultures viendra montrer par la suite.

Mais lorsque l'enfant a eu auparavant le croup, qu'il ne présente aucun symptôme général important, qu'en outre le médecin, à l'examen de la gorge, ne reconnait pas les caractères habituels des fausses membranes diphtériques, on est autorisé à pratiquer la R.S., à une condition toutefois : que l'enfant puisse être rigoureusement surveillé.

Voici un exemple où la R. S. a pu orienter le diagnostic :

A la salle Bilgrain (hôpital des Enfants-Malades, Marguerite R..., âgée de seize ans, ayant fait une angine blanche, sans autre signe clinique, la R. S. pratiquée se montre négative. On décide de ne point injecter de sérum, et avec raison, car l'angine ne tarde pas à disparaître complètement.

Dans tous les cas où le diagnostic est douteux, l'injection préalable de sérum s'impose. Si l'aspect de l'angine fait croire à son peu de gravité, il vaut mieux s'adresser à la R. S., mais à l'hôpital seulement, où l'on peut intervenir à la moindre menace :

Si la R. S. est positive, faire du sérum préventif.

Si la R. S. est négative s'abstenir.

La réaction de Schick et les porteurs de germes

La tendance présente est de diriger la prophylaxie de la diphtérie du côté des porteurs de germes. Nulle recherche n'est plus difficile.

En pratique, pour ne pas imposer à beaucoup un isolement inutile, il convient de distinguer les bacilles virulents (B. diphtérique vrai) des bacilles avirulents (B. diphtérimorphes). Cette distinction est parfois des plus délicates et ne saurait être établie que par un praticien spécialisé dans le laboratoire. Les seuls caractères morphologiques différentiels ne suffisent souvent pas et la présence de bacilles d'Hoffmann atypiques exige diverses épreuves de contrôle.

Il faut en outre multiplier les prélèvements, à cause de l'intermittence mainte fois constatée de la présence des germes. Enfin il est impossible d'examiner tous les enfants mêlés les uns aux autres et par trop nombreux.

Alors que le diagnostic des porteurs a pu être établi de façon certaine, on se heurte, pour les isoler, à l'insuffisance ou à l'absence de locaux dont la création n'a pas été prévue par la loi.

Nous pouvons ajouter que beaucoup de sujets rebelles à tous les traitements conservent leurs bacilles pendant des mois (123 jours dans 2 cas signalés par M. le Dr L. Martin). Il ne peut être question pour eux d'un isolement indéfiniment prolongé.

La réaction de Schick peut-elle venir en aide à la prophylaxie des porteurs ?

Avec des bacilles virulents dans la gorge, un sujet qui ne contractait pas la diphtérie et n'avait point reçu d'injection préventive de sérum, devait être immunisé et présenter une R. S. négative.

En effet, l'intradermo-réaction s'est montrée négative chez la plupart, mais contrairement à ce qu'on attendait, elle ne l'est pas chez tous ; un nombre assez important (30 o/o d'après Bundesen) ont au contraire un Schick positif.

M. le Dr Martin (Louis) a émis l'hypothèse que ceux qui ont l'immunité et la conservent, les porteurs sains par exemple à R. S. —, doivent saturer d'antitoxine leurs bacilles, les sensibiliser et les rendre moins contaminants que des bacilles provenant de la gorge d'un individu sensible ou malade. En outre, chez des sujets atteints de diphtéries cachées ou larvées, les plus dangereux après les convalescents, le « Schick » est positif.

A l'encontre de cette théorie, on peut objecter que la présence de bacilles diphtériques, très offensifs chez des enfants atteints d'angine banale, s'accompagne souvent d'un Schick négatif. M. le Dr Aviragnet cite un cas de transmission de diphtérie entre deux sœurs dont la contaminatrice avait un Schick devenu négatif au moment de la contamination.

Nous pouvons dès maintenant affirmer :

1° Que la réaction de Schick ne permet pas le diagnostic des porteurs ;

2° Qu'elle vérifie ce que la clinique enseignait déjà:

Que parmi les porteurs, les uns ont l'immunité, d'autres ne l'ont pas ;

3° Que l'immunité des porteurs indiquée par la R. S. n'est pas toujours en rapport avec la virulence des germes.

a) Les porteurs à R. S. + doivent être considérés comme dangereux pour eux-mêmes et les autres.

b) Les porteurs à réaction de R. S.—, protégés par leur antitoxine naturelle restent dangereux pour leur entourage.

Si l'hypothèse du Dr Martin se vérifiait, elle prendrait en prophylaxie une importance considérable. Il suffirait alors d'isoler les porteurs à R. S. +, qui n'ont pas l'immunité et sont par conséquent susceptibles d'avoir une véritable diphtérie.

Des recherches sont en cours et en attendant leur résultat, nous sommes tenus de considérer comme contagieux tous les porteurs de germes, quel que soit leur « Schick ».

L'intradermo-réaction ne peut en aucune façon supprimer l'ensemencement des gorges. Pratiquée seule et négative chez certains porteurs, elle risquerait de laisser passer des agents de contagion. Dans le cas où l'ensemencement de tous les suspects serait impossible, mieux vaudrait même alors le limiter aux sujets à R. S. négative. Si d'autre part, la séquestration de tous les porteurs était impraticable, il conviendrait de l'imposer aux seuls « Schick positifs ».

La réaction de Schick et le dépistage des porteurs de germes sont deux méthodes de laboratoire qui se complètent sans s'exclure.

La réaction de Schick et la sérothérapie préventive

L'injection préventive de sérum constitue un des meilleurs moyens de défense contre la diphtérie.

Conseillée par Behring, ce n'est qu'en 1864 que Roux en a montré la valeur pratique.

Avant que fussent connus les travaux sur la réaction de Schick, l'emploi de la sérothérapie à titre prophylactique était soumis à des règles précises.

Dans les écoles et agglomérations fermées, l'emploi des injections préventives de sérum était conseillé pour les enfants de moins de dix ans ; pour les enfants plus grands et les adultes, on convenait qu'il était préférable de chercher par un examen de la gorge les suspects, de les isoler, en attendant le résultat des examens bactériologiques, et d'injecter du sérum à tous les porteurs de bacilles diphtériques vrais.

Dans les familles deux cas étaient à considérer.

1° Là où une surveillance attentive était possible on se contentait d'injecter les nourrissons et les jeunes enfants au-dessous de cinq ans. On examinait matin et soir la gorge des autres enfants et adultes, tout en pratiquant des ensemencements de leur mucus pharyngé et nasal.

Dans les familles pauvres, échappant au contrôle

du médecin, la sérothérapie était largement appliquée.

2° *Dans les hôpitaux*, l'on admettait que l'injection de sérum s'imposait chez tous les sujets de la salle contaminée, à l'exception des tuberculeux en évolution. Dans les salles consacrées aux rougeoleux, on doublait les doses (10 à 20 cmc.) et on renouvelait l'injection toutes les trois semaines, la rougeole neutralisant en partie le pouvoir antitoxique du sang.

Toutes ces indications étaient reconnues valables pour la diphtérie sporadique commune. Mais en cas de diphtérie maligne, et surtout de diphtérie épidémique, on admettait qu'il fallait inoculer préventivement tous les enfants et même les adultes cohabitant avec le malade.

Ainsi comprise et réglée, la prophylaxie par le sérum préventif présentait quelques inconvénients.

Malgré son inocuité, elle est susceptible de provoquer chez des individus sains des accidents sériques tels que poussées ganglionnaires, élévation de température, urticaire qui parfois se généralise à tout le tégument avec œdème, anasarque, urticaire interne plus ou moins accentué avec fièvre vive, vomissements ; chez les adultes, arthralgies multiples, immobilisant le malade en frappant les articulations et les masses musculaires.

Dans des circonstances assez rares heureusement, on a signalé quelques cas de mort surtout chez les

asthmatiques, et, d'une façon plus générale, chez des sujets prompts aux manifestations anaphylactiques.

L'injection crée en outre un état allergique qui fait que l'enfant a une tendance à éliminer plus rapidement le sérum antidiphtérique lors d'une réinjection ultérieure de la même dose.

La sérothérapie oblige à une dépense considérable de sérum ; on a calculé que pour immuniser un régiment il faudrait environ 40.000 tubes de sérum.

La réaction de Schick, sans supplanter la sérothérapie, est venue en préciser les indications. Comme elle permet un choix entre les réfractaires et les réceptifs, il apparaît logique et suffisant de n'injecter préventivement que ces derniers à R. S. positive. Elle nous invite également à diriger surtout nos efforts prophylactiques vers les enfants plus particulièrement sensibles au poison diphtérique, c'est-à-dire ceux âgés de six mois à un an, chez qui la R. S. est positive dans 70 o/o des cas.

On conçoit les avantages de la R. S. qui limite ainsi le nombre des accidents anaphylactiques toujours possibles et permet de réaliser une grande économie de sérum.

Linenthal et Rubin, à l'étranger, ont été les premiers à appliquer ces données pour lutter contre un début d'épidémie dans une institution d'enfants :

Sur 136 enfants, 46 furent trouvés réceptifs à la diphtérie, ils furent immunisés.

Les 90 qui possédaient une R. S. — ne contractèrent point la diphtérie par la suite.

MM. les Drs Lereboullet et P.-L. Marie pratiquèrent la R. S. dans un asile où régnait depuis une semaine une épidémie de diphtérie. La sérothérapie préventive fut appliquée à toutes les personnes présentant un « schick positif ». Ces mesures amenèrent l'arrêt immédiat et définitif de l'épidémie.

MM. les Drs P. Armand Delille, Favre et P.-L. Marie ont fait du « schick » à tous les élèves et au personnel d'un internat isolé, soit un total de 308 personnes. Tous les sujets à R. S. + ont été inoculés préventivement. Par ce procédé il a été possible d'arrêter complètement et rapidement les progrès de l'épidémie.

MM. les Dr Mery, G. Guignon et P.-L. Marie ont effectué la R. S chez 170 enfants du préventorium du Plessis Robinson, où quelques cas de diphtérie venaient d'éclater. Les Schicks positifs furent seuls soumis à l'injection préventive. Aucun cas nouveau de diphtérie ne s'est produit dans cet établissement depuis janvier 1921.

Mais la réaction de Schick, comme guide de la sérothérapie préventive, ne saurait, à notre avis, être employée systématiquement dans tous les cas.

En temps d'épidémie redoutable se propageant avec rapidité, il serait plus prudent de renoncer à la diphtérino-Réaction.

La réaction locale est trop longue à se produire à l'avant-bras (24 heures à 3 jours).

Nous pouvons également objecter qu'il n'est pas sûr qu'un sujet à R. S. négative soit réfractaire à

toute attaque de diphtérie, quelle que soit la virulence des bacilles. Il peut avoir dans son sérum une quantité d'antitoxine suffisante pour donner une R.S négative et trop faible toutefois pour neutraliser une toxine particulièrement active. Une rougeole ou une scarlatine concomitante pourront en plus modifier le terrain d'une façon défavorable.

Les expériences de Moody confirmeraient cette hypothèse. Moody, après avoir fait une R. S. à 316 enfants, pratique une nouvelle intradermo-réaction avec une dose double de toxine. Il constate que, dans 14 o/o des cas, la réaction, de négative, devient positive. Ces enfants auraient-ils pu résister à une diphtérie maligne ?

Le temps que met la peau à rougir, après l'injection de 0 cmc. 2 de toxine, implique une surveillance active. La prophylaxie est une lutte de vitesse entre le médecin et la maladie. Il faut donc réduire au minimum les chances de contamination. Ce détail, ajouté à la technique assez complexe de la R. S., limite sa sphère d'action à l'hopital, à l'école, aux établissements où le médecin peut être en rapport constant avec les malades et où il dispose d'un laboratoire.

Dans les familles, où le petit nombre des suspects facilite les soins, où les recherches sont plus aisées, elle est superflue.

Le sérum préventif, inoculé aux seuls « Schick-positifs », ne dispense point du dépistage des porteurs de germes et de leur isolement. On risquerait,

en méconnaissant cette obligation, après avoir cru enrayer définitivement l'épidémie, de voir se produire de temps à autre quelques atteintes de diphtérie.

Dorénavant, la sérothérapie préventive, guidée par la Réaction de Schick, fera bénéficier de l'immunité temporaire les réceptifs, à l'exclusion des autres. C'est en dehors de toute attaque de diphtérie grave, dans les agglomérations fermées et sous le contrôle du médecin qu'elle trouvera ses meilleures indications.

La réaction de Schick et la vaccination antidiphtérique

En dépit de la baisse notable de la mortalité depuis l'avènement de la sérothérapie, le nombre des sujets qui succombent encore actuellement à la diphtérie est relativement élevé. On compte, suivant les années, pour Paris notamment, 6,4 comme moyenne de décès pour 100.000 habitants (1906), à 27,7 pour 100.000 habitants, de 1901 à 1902 (chiffre d'ailleurs exceptionnel).

Ces constatations justifient le désir des expérimentateurs qui se sont préoccupés d'obtenir l'immunisation active, de longue durée, systématique, des sujets sensibles à la diphtérie, des enfants en particulier.

La réaction de Schick, pour atteindre ce but, est un appui précieux, alors qu'elle ne joue qu'un

rôle adjuvant dans le dépistage des porteurs de germes et en sérothérapie, elle est le complément indispensable de la vaccination, telle qu'on la réalise actuellement.

La vaccination anti-diphtérique, encore peu répandue en France, consiste dans l'injection d'un centimètre cube d'un mélange toxine antitoxine, renfermant 8 o/o de la dose de toxine mortelle pour un cobaye de 250 grammes.

On fait trois injections, à raison de trois par semaine, au niveau de la région postérieure du moignon de l'épaule ou en tout autre point.

Ces inoculations donnent souvent des pseudo-réactions locales : endolorissement, rougeur, induration, mais les phénomènes généraux sont rares et durent très peu.

Il est capital en pratique de rechercher les sujets sensibles devant être vaccinés et surtout de connaître la durée de l'immunité obtenue. Deux méthodes sont à la disposition des expérimentateurs : une, très complexe, celle de Romer et Sames, qui dose l'antitoxine du sérum ; l'autre, plus simple, qui est la réaction de Schick.

1° *Choix des sujets à immuniser.* — La R. S. a montré qu'il y a une période particulièrement critique, de six mois à deux ans, où l'enfant est très réceptif à la diphtérie (l'indice de mortalité est surtout élevé pendant la deuxième année).

C'est avant le sixième mois qu'il convient dès lors de vacciner.

Chez ceux qui sont âgés de plus d'un an, l'existence d'une réaction de Schick positive commandera également la vaccination.

Mais la recherche du « Schick » est pour Park et Zingher absolument superflue. Convaincus de sa valeur, ils préconisent chez les nourrissons l'emploi systématique de la vaccination, suivant le même principe qui préside à la vaccination jennerienne : obligation pour tous.

En France, où il ne saurait être question de généraliser un procédé dont on ignore l'efficacité certaine, la réaction de Schick doit garder toute son importance.

Durée de persistance de l'immunité vaccinale. — La réaction de Schick, renouvelée à intervalles plus ou moins éloignés, renseigne sur la persistance de l'immunité provoquée, condition indispensable pour que la vaccination ait quelque valeur.

Les premières statistiques de Park, Zingher et Serrota ne furent pas tout d'abord favorables :

90 malades furent immunisés à l'hôpital Williard Parker où sévissait la diphtérie ; 20 seulement (22 0/0) présentaient trois semaines plus tard une production nette d'antitoxine.

Parmi les 70 autres, 17 contractèrent la diphtérie douze jours après, sans compter ceux qui furent atteints pendant les douze premiers jours.

M. le Dr Nathan cite l'histoire de 16 enfants à

Schick positif, vaccinés et suivis pendant plusieurs mois :

Au bout d'un mois la réaction est devenue négative chez 5 d'entre eux. Elle l'était encore un an et demi après. Les 11 autres sont restés à R. S. +, quatre semaines après la vaccination ; au bout de dix-huit mois le « Schick » était, chez 6, négatif, très légèrement, positif chez 5.

Zingher publie le tableau suivant qui résume quelques-unes de ses observations.

Sujets vaccinés	Unités antitoxiques par cmc. de sérum 18 jours après la vaccination
11	0,005
18	0,01
15	0,02
21	0,05
21	0,1
27	0,2
44	0,5
16	1
13	2
14	4
6	8

Les mesures, pratiquées entre le sixième et le onzième mois chez 40 autres sujets, ont montré qu'entre ces deux termes, 25 avaient subi une diminution de leur taux d'immunité pouvant aller jusqu'à la moitié, 15 une augmentation allant du double au vingtuple.

La Réaction de Schick, pour devenir négative, nécessite au moins deux semaines ; l'immunité, d'abord

faible à la fin du premier mois, augmente pour atteindre 80 o/o environ à la huitième semaine, 96 o/o à la douzième et jusqu'à 98 o/o au delà du quatrième mois.

D'après Zingher, 2 o/o seulement perdraient leur immunité en deux ans et demi.

La vaccination antidiphtérique n'est encore qu'à sa genèse et nous manquons de recul pour l'apprécier d'une façon absolue. Trop lente à transmettre l'immunité, elle est inapplicable en cours d'épidémie. Nous pensons toutefois, que contrôlée par la réaction de Schick, il conviendrait de la réserver aux grandes agglomérations d'enfants. Elle est inoffensive, et alors même que l'immunité obtenue par le mélange toxine antitoxine serait passagère, elle suffirait à protéger le sujet vacciné pendant un laps de temps plus ou moins long ; dans bien des cas elle lui permettrait de passer impunément le tournant dangereux de la deuxième année. A d'autres moments, la connaissance d'un Schick négatif et d'une injection vaccinale antérieure dispenseront au besoin du sérum préventif.

Park rapporte, que dans un établissement de jeunes enfants, « le Home for Hebrew Infants », où des épidémies annuelles avaient jusque-là déterminé plusieurs décès, l'immunisation active des enfants à réaction de Schick positive suffit à empêcher l'apparition de la diphtérie pendant une période atteignant déjà huit années.

On nous objectera que la vaccination antidiphté-

rique n'est pas au point, mais, pour l'y mettre, ne convient-il pas d'abord de l'essayer?

III. — La réaction de Schick et l'immunité

La réaction de Schick est une lueur dans l'étude encore si obscure de l'immunité. Elle a permis des constatations du plus haut intérêt que nous ne pouvons passer sous silence. Nous les exposerons dans leurs grandes lignes.

En soumettant à cette épreuve des milliers d'enfants et d'adultes on a pu établir chez eux un pourcentage de Schick témoignant globalement de leur état d'immunité contre la diphtérie.

Schick.	34,9	pour cent
Park	38	—
Zingher	31,2	—
Blum	30,2	—
J. Renault	38	—
P. Lereboullet	27	—
P.-L. Marie.	27	—

Nous-mêmes avons trouvé un chiffre de 30 o/o. Il y aurait 60 à 70 o/o d'individus immunisés.

La réaction de Schick s'est montrée de même signe chez les accouchées et leurs nouveau-nés. Cette immunité est passive, par conséquent susceptible de disparaître pour faire place à une réaction de Schick positive. Il ne semble pas que cette immunité puisse être entretenue par l'allaitement maternel. Elle est

due à la présence d'anticorps empruntés par voie transplacentaire à l'organisme maternel.

Chez l'enfant, elle commence à disparaître à partir du sixième mois, et du sixième mois jusqu'à l'âge de deux ans, la proportion des R. S. + croît. Cette deuxième année est particulièrement critique, 70 o/o des enfants sont alors sensibles à la diphtérie. De deux ans à vingt ans les sujets acquièrent l'immunité, dite naturelle, en nombre de plus en plus élevé.

Les statistiques de Zingher qui portent sur plusieurs milliers d'individus donnent :

Age	Total	Schick —	Schick +	Pourcentage de Schick
De 6 mois à 1 an..	10	5	5	50 %
De 1 à 2 ans.....	68	22	46	67,6 %
De 2 à 4 ans.....	273	93	180	65,9 %
De 4 à 6 ans.....	249	116	133	53,4 %
De 6 à 8 ans.....	156	123	73	37,2 %
De 8 à 15 ans.....	237	171	66	27,8 %
Au-dessus de 15 ans	167	126	42	24,5 %
TOTAUX.....	1.200	656	545	45,3 %

MM. les Drs P. Lereboullet et P.-L. Marie ont trouvé ayant une R. S. + :

De 6 à 10 ans. . . 58 o/o
De 10 à 15 ans. . . 31 o/o
Au-dessus de 15 ans. 10,7 o/o

Sur 142 sujets, 27 o/o réagirent positivement.

L'immunisation croissant avec l'âge peut être attribuée, soit à une atteinte antérieure de diphtérie, soit

à des angines rouges bénignes en apparence, mais à bacilles de Lœffler peu virulents.

Ce sont elles, d'après Bundesen, qui dans 70 o/o des cas, confèrent, plus fréquemment que les angines diphtériques pseudo-membraneuses, une bonne immunité.

MM. Levy (P.-P.) et Leobardy ont réussi à mettre en évidence le pouvoir immunisant fréquent et très actif du sérum chez les sujets atteints antérieurement d'angines frustes.

Très souvent la diphtérie ne donne pas lieu à une immunité durable, ce qui explique qu'on trouve parfois une réaction de Schick positive trois ou quatre mois après la guérison.

Zingher, en poussant ses expériences jusqu'à l'extrême, a de sang-froid laissé évoluer différentes angines sans injecter de sérum. Il a constaté que plusieurs semaines après la guérison clinique, la R. S. demeurait positive. Ce fait peut également se produire, si le sujet a reçu une injection préalable de sérum : l'immunité n'apparaît pas, ou si faiblement, qu'elle ne suffit pas à neutraliser le pouvoir des 0 cmc. 2 de toxine inoculée à l'avant-bras. La R. S. demeure positive. Zingher émit l'hypothèse peu acceptable d'une immunité antibactérienne différente de l'immunité antitoxique.

On a souvent assisté à la transformation tardive d'une réaction de Schick positive, en réaction de Schick négative. L'immunité chez certains ne peut être que temporaire. On conçoit en effet que la

quantité d'antitoxine puisse baisser brusquement dans le sérum, ce phénomène se traduisant localement par une réaction de Schick positive et cliniquement par une récidive ou une rechute.

Les variations de la R. S. dans les paralysies post-diphtériques peuvent tenir à plusieurs causes. L'immunité peut ne pas s'établir après l'injection curative de sérum, ou bien elle disparaît parce qu'il y a insuffisance, peut-être destruction, d'antitoxine dans le sérum du malade, ou surproduction de toxine.

Nous avons recueilli une observation intéressante d'un enfant « entré à l'hôpital avec une R. S. négative » qui fit une angine diphtérique quelques jours après.

D... Jacqueline, âgée de trois ans, entre à l'hôpital des Enfants-Malades le 23 mars 1921. On l'hospitalise à la salle des douteux pour impetigo ; un premier ensemencement montre des cocci. Le 24 mars la réaction de Schick pratiquée est négative. Le 27, elle passe en service de médecine. Le 30, on l'envoie à la salle Bazin pour conjonctivite. Le 7 avril, elle fait une rougeole ; on la dirige d'urgence sur le service des rougeoleux où elle reçoit une injection préventive de sérum antidiphtérique. Le 11 avril, elle contracte une scarlatine puis passe en diphtérie. L'ensemencement bucco-pharyngé est positif. Le 13 avril, l'enfant présente une angine blanche. Température 39 degrés. Le pouls régulier bat à 120. Adénopathie légère. Il persiste des traces d'éruption scarlatiniforme. A l'auscultation quelques râles de bronchite. Le 14 avril, un troisième ensemencement révèle des bacilles diphtériques et des staphylocoques.

Voilà donc un enfant qui, malgré une réaction de Schick négative, et une injection de sérum préventif, fait une diphtérie. La valeur de la R. S. mise à

part, nous ne voyons qu'une seule interprétation. La rougeole est bien connue pour entraîner chez ceux qu'elle accable une véritable défaillance des réactions humorales. Elle crée un état spécial d'allergie pendant lequel il ne se forme plus d'anticorps. Notre petite malade, sous l'influence de la rougeole, a perdu son immunité. Le 12, désormais sans défense, elle contracte la diphtérie.

Il conviendrait, avant d'accepter cette explication, de pratiquer systématiquemant la réaction de Schick chez les rougeoleux, en tenant compte de l'intensité de l'infection, du degré de l'éruption, de la phase de la maladie.

Différents auteurs, entre autres M. le Dr L. Marie et les Américains Bundesen et Johnson, se sont préoccupés de savoir comment variait la réaction de Schick chez les enfants d'une même famille. Ils ont conclu à une réaction de même signe et établi que dans les cas peu fréquents où la réaction de Schick est de signe variable : 1° les plus jeunes présentent une réaction positive ; 2° si chez les plus jeunes la réaction de Schick est négative, tous les autres offrent une réaction de Schick négative ; 3° si l'aîné réagit positivement, les moins agés font de même.

Peut-être faut-il admettre avec Zingher une autre cause que l'infection dans la production d'anti-toxine et l'existence d'un facteur héréditaire encore mal connu. Von Groer et Kassowitz ont établi l'identité de l'antitoxine de la mère et de son nouveau-né. Si chez la mère la réaction de Schick est négative, jamais

elle ne saurait être positive chez son nourrisson.

Ces constatations ont besoin d'être approfondies ; nous ne saurions nous y appesantir. Mais on voit déjà quel champ immense et fertile s'ouvre à la curiosité des savants, et combien la science, que d'aucuns ont comparée un peu trop lyriquement au rocher de Sisyphe, sait profiter au contraire de la moindre découverte.

Résultats des « Schick » à la salle Bilgrain

(Hôpital des Enfants-Malades)
(15 mars 1921)
Consécutivement à 2 cas d'angine diphtérique
(Lits n[os] 9 et 10)

R... Geneviève.	Age : 12 ans 1/2	Antécéd.	*diphtérie*, rougeole, scarlatine, coqueluche	Schick :	R.S. —	porteuse de germes
P... Marie-Th.	— 5 ans 1/2	—	rougeole	—	R.S. ++	
M... Marie.	— 8 ans 1/2	—	rougeole, coqueluche, paratyphoïde	—	R.S. —	
G... Marguerite.	— 7 ans	—	»	—	R.S. +++	
C... Renée.	— 3 ans 1/2	—	rougeole	—	R.S. —	
J.... André.	— 12 ans	—	rougeole	—	R.S. —	
C... Hélène.	— 9 ans 1/2	—	varicelle	—	R.S. —	
B... Germaine.	— 9 ans 1/2	—	rougeole, scarlatine	—	R.S. —	voisine de lit d'une des 2 malades à angine diphtériqne.
M... Marguerite.	— 12 ans	—	»	—	R.S. +	
C... Renée.	— 14 ans	—	rougeole	—	R.S. —	
P... Hélène.	— 1 an	—	»	—	R.S. +++	
L... Henriette.	— 6 ans 1/2	—	rougeole, coqueluche	—	R.S. —	
R... Yvonne.	— 20 mois	—	*conjonctivite diphtérique*, rougeole	—	R.S. —	a été ensemencée une fois.
R... Marie.	— 7 ans 1/2	—	»	—	R.S. —	
P... Jacquelin.	— 6 ans 1/2	—	»	—	R.S. ++	
L... Marguerite.	— 2 ans	—	»	—	R.S. —	
D... Emilie.	— 15 ans	—	rougeole, varicelle	—	R.S. —	
L... Alice.	— 16 ans 1/2	—	*diphtérie*, scarlatine	—	R.S. —	
Z... Marguerite.	— 11 ans	—	»	—	R.S. —	
M... Alyette.	— 16 mois	—	»	—	R.S. +	
S... Léonie.	— 11 ans 1/2	—	rougeole, scarlatine	—	R.S. +	
T... Jeanne.	— 6 ans	—	»	—	R.S. +	
D... Marguerite.	— 15 ans	—	*diphtérie bénigne*	—	R.S. —	
L... Henriette.	— 10 ans	—	rougeole	—	R.S. —	
G... Andrée.	— 5 ans 1/2	—	rougeole	—	R.S. —	
R... Marguerite.	— 16 ans	—	rougeole	—	R.S. —	a présenté une angine blanche.

Au total : 26 R.S- dont 8 R.S. + et 18 R.S. —

es enfants à R. S + ont été soumis soit au sérum préventif, soit à une veillance attentive ; aucun cas de diphtérie n'a été signalé depuis.

CONCLUSIONS

Nous croyons pouvoir déduire de cette étude les conclusions suivantes :

1° La technique de la Réaction de Schick est simple, mais ne peut être appliquée par tous pour trois raisons :

a) Nécessité de doser la toxine ;

b) Interprétation des résultats, le diagnostic différentiel avec les pseudo-réactions étant parfois difficile ;

c) Il faut l'avoir pratiquée.

2° La réaction est lente à se produire. Elle exige au moins vingt-quatre heures, avant qu'un signe spécial puisse faire connaître la réponse à l'injection de toxine ;

3° On ne peut compter sur la réaction de Schick dans le cas où le diagnostic de diphtérie est douteux.

Dans un milieu surveillé, à l'hôpital par exemple, et pour des cas isolés, si lon croit à une angine

banale, une réaction de Schick négative peut dispenser d'une injection preventive de sérum. Une réaction de Schick positive ou le moindre soupçon de malignité, d'accord avec le laboratoire, commandent au contraire la sérothérapie ;

4° La Réaction de Schick ne permet pas le dépistage des porteurs de germes. Elle vérifie ce que la clinique signalait déjà : que, parmi les porteurs, les uns ont l'immunité, les autres ne l'ont pas.

L'immunité indiquée par la réaction de Schick n'est pas toujours en rapport avec la virulence des germes.

Les porteurs à R. S positive sont dangereux pour eux-mêmes et pour les autres.

Les porteurs à R. S.négative sont protégés par leur antitoxine naturelle, mais restent encore dangereux pour leur entourage.

La connaissance de ces faits entraîne deux obligations.

La première est l'ensemencement de toutes les gorges suspectes. Quand cette recherche est peu praticable, mieux vaut la limiter aux enfants à réaction négative, et, si on la néglige complètement, injecter préventivement du sérum ou, de préférence, surveiller tous ceux dont le « Schick » est positif.

La seconde obligation est l'isolement de tous les porteurs. Cependant, en cas d'impossibilité pour causes diverses (nombre trop élevé, absence de

locaux, opposition de la famille, etc.) il convient de ne l'imposer qu'aux seuls sujets à réaction de Schick positive.

L'idéal serait que le dépistage des porteurs par le laboratoire, leur isolement et la réaction de Schick puissent se compléter sans s'exclure.

5° La réaction de Schick décèle les réceptifs et les réfractaires. Il suffit donc en pratique d'injecter préventivement ceux qui ne sont pas immunisés. D'où deux avantages : on évite à beaucoup des accidents anaphylactiques, on économise du sérum.

A cette façon de procéder s'oppose, dans une certaine mesure, la nécessité d'agir vite. La réaction de Schick, ne donnant son résultat que tardivement, ne peut être appliquée en temps d'épidémie grave à extension rapide. Dans bien des cas les parents refusent pour leurs enfants l'injection préventive. Souvent aussi la surveillance des réceptifs, non soumis au sérum prophylactique, est des plus imparfaite ;

6° La vaccination antidiphtérique encore à l'étude utilise la réaction de Schick dans un double but : l'un d'ordre scientifique, dans lequel, renouvelée à intervalles plus ou moins rapprochés, la réaction de Schick fait connaître la durée de l'immunité vaccinale ; l'autre, d'ordre pratique, dans lequel la reaction de Schick n'impose la vaccination qu'aux enfants non immunisés.

Ce bref aperçu tend à nous faire admettre que la réaction de Schick ne saurait être recommandée aux médecins praticiens.

Dans les milieux familiaux, il convient d'attendre les résultats des ensemencements, et d'injecter préventivement du sérum à tous les enfants qui ont été au contact du malade, s'ils sont porteurs de bacilles.

Dans les agglomérations fermées, (internat), à l'hôpital, etc., elle est pour le médecin un appui précieux. Au début d'une épidémie on soumettra au sérum préventif ou à une surveillance rigoureuse tous les sujets à réaction de Schick positive, sans négliger les autres recherches. Mais il y aurait beaucoup plus d'intérêt à pratiquer la réaction de Schick en dehors de toute attaque de diphtérie, et à tenir compte des résultats obtenus en cas d'épidémie.

En milieux non fermés, (externat, etc.,) la réaction de Schick n'aura plus la même importance. Il faudra dès lors insister de préférence sur l'examen clinique des gorges, l'ensemencement des suspects, le dépistage et l'isolement des porteurs.

C'est encore dans les tentatives de vaccination antidiphtérique que la réaction de Schick trouve sa raison d'être. Elle en prescrit les indications et en contrôle la sûreté.

Ces règles n'ont rien d'absolu. Nous pensons que la conduite à tenir doit varier suivant les circonstances ou les sujets et selon les moyens dont on dispose.

Il est à souhaiter que se généralise une méthode dont la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, dans sa séance du 8 avril 1921, vient de consacrer officiellement la valeur.

Le Président de la thèse,
NOBÉCOURT

Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Abel (Rudolf). — Sur le pouvoir protecteur du sérum sanguin des individus convalescents de diphtérie et des sujets sains contre des doses mortelles pour le cobaye de cultures de bacilles diphtériques et de toxine diphtérique (In Deutsche medizinische Wochenschrift, 1894. Jahrgang, XX, p. 899).

Armand-Delille. — Presse médicale, 1920.

Armand-Delille, Favre et Marie (P.-L.). — Compte rendu de la Société médicale des Hôpitaux de Paris (Presse Médicale du 13 avril 1921, p. 297 et 298).

Aviragnet-Weill, Hallé et Marie (P.-L.). — L'immunité naturelle, à l'égard de la diphtérie, et la réaction de Schick (In Journal médical français, janv. 1920, p. 6).

Behring (von E.). — Sur un nouveau moyen préventif contre la diphtérie (Dans Semaine médicale du 7 mai 1913, n° 19).

Bingel. — Action d'une injection intracutanée de toxine diphtérique dans la peau et teneur du sérum en antitoxine chez l'homme (In Münchene medizinische Wochenschrift, 29 janvier 1919, t. LVI, p. 1326).

Birmberg. — La réaction de Schick et ses applications pratiques (In Saint Paul medical Journal, 1915, XVII, p. 204).

Blum. — Immunité active contre la diphtérie. Résultats obtenus dans une importante institution d'enfants (In New-York medical Journal, 2 février 1918, p. 208).

Board of Health. — Recueil des articles de Park et Zingher de 1914 à 1915.

Bundesen. — La réaction de Schick d'après 800 expériences (In Journal of American medical Association, 10 avril 1915, LXIV, n° 15, p. 1023).

Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 16 avril 1921.

Cobbett (*L.*). — Le sérum normal du cheval contient-il un antitoxine diphtérique ? (In Centralblatt für Bakteriologie Parasitenkùnde ùnd Injektions Krankheiten, 1899, XXVI, p. 548).

Elizalde. — Prensa medica Argentina, 1919, p. 293.

Escherich et Klemensiewicz. — Sur un corps protecteur existant dans le sang des sujets guéris de la diphtérie (In Centralblatt für Bakteriologie, 1893, XII, p. 53).

Fisch et Wünscheim. — Sur les corps protecteurs du sang des nouveau-nés (In Prager Zeitschrift für Heilkùnde, 1895, Band XVI).

Graef et Kassowitz. — Etudes sur l'immunité naturelle antidiphtérique de l'homme (In Zeitschrift für Immunitæt forschùng ùnd experimentalle Therapie : 12 mai 1914. Z. F. I. Originale Band XXII, p. 404 ; 10 juin 1914. Z. F. I. Originale Band XXIII, p. 108 ; 5 mai 1917. Z. F. I. Originale Band XXVI, p. 277 ; 28 mai 1919. Z. F. I. Originale Band XXVIII, p. 327).

Groer (*von F.*) *et Kassowitz* (*K.*). — Stùdien über die normale Diphtericimmunitæt des Menschen (In Ztschrift f. Immunitælforsch in exper. Therap., 1920, XXX, 154-177).

Johnson. — La réaction de Schick dans la réceptivité à la diphtérie. Résultats de 500 cas (Medical Record New-York, 1918, vol. XCIV, n° 12, p. 498).

Kolmer et Moshage. — La réaction de Schick dans l'immunité contre la diphtérie (In American Journal of Diseases of children, 1915, vol. IX, p. 183).

Lévy. — Le bacille diphtérique dans l'organisme et dans la société (Th. de doctorat. Paris, 1914).

Lévy (P.-P.) et Léobardi. — Notes sur le pouvoir immunisant du sérum des porteurs de bacilles diphtériques (Annales de médecine, 1919, p. 138).

Linenthal et Rubin. — L'usage de la réaction de Schick dans une institution d'enfants (In Boston medical and Surgical Journal, 1915, XXIII, p. 427).

Loos (Johann). — Sur la réaction du sérum sanguin contre la toxine diphtérique chez les enfants bien portants et chez les enfants atteints de diphtérie (In Jahrbüch für Kinderheilkünde und Physiche Erziehung, 1896, XLII, p. 360).

Marie (P.-L.). — 1° Compte rendu de la Société médicale (Presse médicale du 13 avril 1921, p. 297 et 298. Journal médical français. Janvier 1920, p. 6).

Martin. — 1° Immunité contre la diphtérie (Bulletin médical du 10 février 1917, XXXI, p. 56).

— 2° Compte rendu de la Société de Pédiatrie (Séance du 20 janvier 1920).

— 3° Bulletin médical n° 3 du 26 mars 1921.

Martin, Netter, Mery, Weill-Hallé-Haryier. — Rapport sur la prophylaxie de la diphtérie (Société de Pédiatrie, séance du 16 mars 1920. Analyse dans Gazette des hôpitaux, n° 31 du 27 mars 1920).

Mosotto. — Gazette medical della Provinzia Venezuela, 1864.

Nathan. — L'immunité et la vaccination antidiphtérique d'après les travaux récents, la réaction de Schick (Presse médicale, 31 janvier 1920).

Nobécourt. — Conseils pratiques d'hygiène infantile.

Orlowski. — Propriétés antitoxiques du sérum sanguin chez l'enfant (In Deutsche medinische Wochenschrift, 1895, p. 400).

Overton-Zingher-Tuarrll. — L'usage de la réaction de Schick dans la lutte contre une épidémie de diphtérie (In Monthly Bulletin Department Health. City New-York, 1914, XXX, 279).

Perkins-Millier et Roux. — Etudes sur la Diphterie à Cleve-

land (Journal of infectious Diseases, t. XVIII, 1916, p. 607).

Park (*W. H.*. — La réaction de Schick et ses applications pratiques (In Monthly Bulletin Department Health, 1914, XXX, 277).

— Immunisation pratique contre la diphtérie (Med. clinique M. American Philadelphia, 1918-1919, 31-43).

— Résultat de l'immunité par toxine et antitoxine (Proc. Soc. expér. Biolo. et Med. New-York, n° 25, 1918-1919, XVI, 116).

— Premiers résultats de l'immunisation active contre la diphtérie (In American Physicians Philadelphie, 1918, XXXIII, 55-58).

— Immunisation de l'enfant contre la diphtérie (New-York medical Journal, 1919, CVIII, 221).

— Persistance de l'immunité après l'injection de toxine antitoxine (Procedings Soc. exp. Biol. et Med. New-York, 1919, IV-XV, 100).

Park et Zingher. — Applications pratiques tirées de la réaction de Schick (In Procedings New-York Pathologie Society, octobre 1914).

Park-Zingher et Scrotat. — La réaction de Schick et ses applications pratiques (In Archives of Pediatrics, 1914, XXXI, n° 7, p. 481).

Public Health Report Washington. — Réaction de Schick et immunisation active contre la diphtérie (16 mai 1907, vol. XXXIV, n° 20, p. 1065).

Renard.— La diphtérino-réaction. Thèse de Doctorat, 1920.

Renault (*Jules*). — Sur la réaction de Schick. Lecture de la séance du 10 février 1920 de l'Académie de Médecine (In Bulletin de l'Académie de Médecine, 3e série, t. LXXXIII, p. 130).

Renault (*Jules*) *et Levy* (*P.-P.*). — Sur la réaction de Schick (Annales de Médecine, mars 1920).

Rieux — La réaction de Schick dans les milieux militaires (Société médicale des hôpitaux).

Romer. — Mise en évidence des quantités minimes d'anti-

toxine diphtérique (In Zeitschrift für Immunitæt forschùng, 24 août 1909, III, 344).

Romer (P.) et Sames. — Dosage de faibles quantités d'antitoxine diphtérique (In Zeitschrift für Immunitæt forschùng, 24 août 1919, III, 344).

Schick.— L'intradermo-réaction à la toxine diphtérique chez l'homme comme contrôle de l'injection prophylactique de sérum antidiphtérique (In Münschen medinische Wochenschrift, 1913, LX, p. 2608).

Schick et Magyar. — Sur l'intradermo-réaction à la toxine diphtérique chez l'homme (In Jahrbûch für Kinderheilkùnde, 1913, XXVI, fascicule IV, p. 435).

Schmidt et Pflanz. — Rif. med., XII, 1896, p. 253.

Weaver et Müher. — Valeur diagnostique de l'injection intradermique de toxine diphtérique (R. de Schick).

Weill-Hallé. — Comptes rendus de la Société de Pédiatrie, décembre 1919.

— Bulletin de la Société médicale des hôpitaux du 26 décembre 1919.

Weill-Hallé et Lemaire.— Conditions de persistance de l'immunité passive antidiphtériques. Ses relations avec la présence du sérum antitoxique dans le sang et avec l'apparition de précipitine (In Comptes rendus de la Soc. de Biologie, t. LXI, 21 janvier 1906, p. 114).

— Caractères de l'Immunité passive conférée par la sérothérapie (Presse Médicale n° 41, mai 1908, p. 321).

Zingher (A.). — La réaction de Schick dans les troupes de l'armée nationale (In Journal American medical Association, 1918, LXX, p. 227).

— La réaction de Schick et ses applications pratiques (In Medical Revue, 1918, LXXXVII, p. 752).

— Préparation et mode d'emploi du mélange toxine antitoxine pour l'immunisation active contre la diphtérie (In Journal of Infectious Diseases, novembre 1917, n° 5, p. 473).

— Immunisation active des enfants contre la diphtérie (In

Zingher (*A.*). — American Journal of Diseases of children, août 1918, p. 83).

— Un matériel simple pour distribuer la toxine diphtérique de la réaction de Schick (Journal Amer. Med. Assoc. du 24 juillet 1915).

— Mode d'emploi de la toxine diphtérique de la réaction de Schick et moyen de contrôle de cette réaction (In American Journal of Diseases of children, avril 1916).

Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 15, r. Racine, Paris. — 5062-21